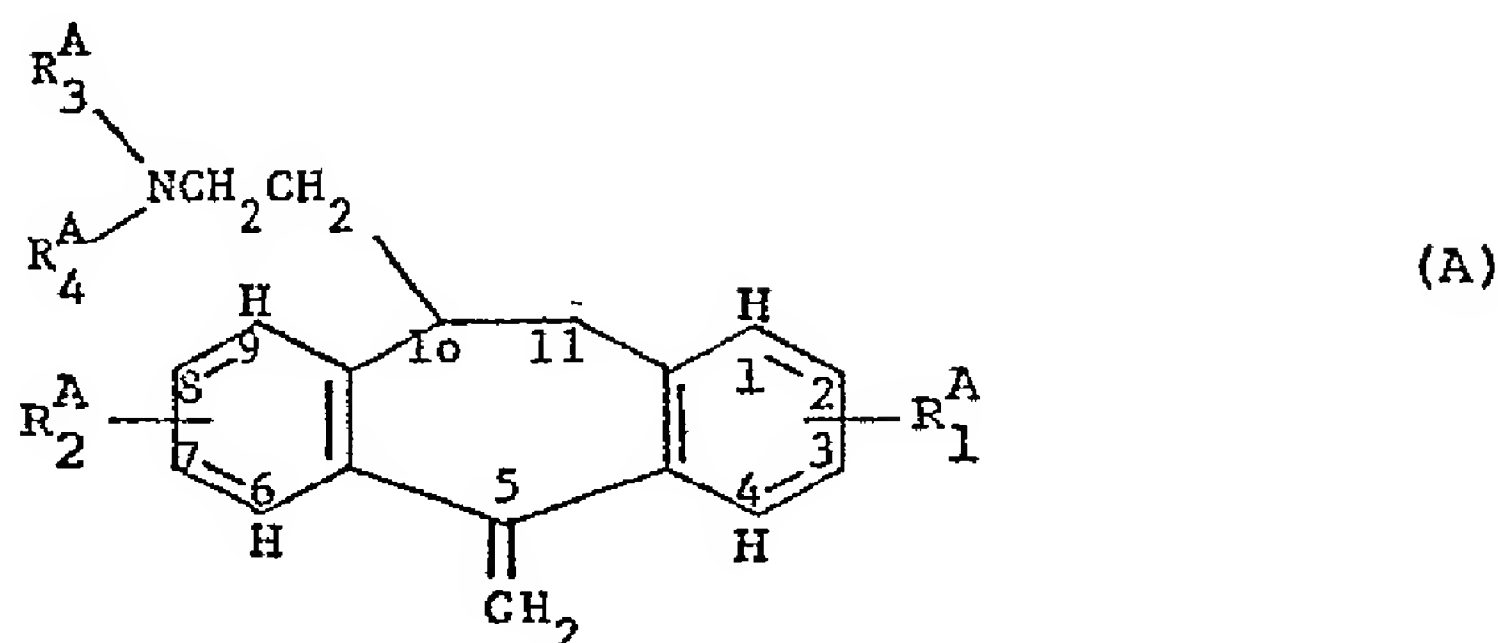


DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION A UN BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- 22 Date de dépôt 25 mai 1973, à 14 h 47 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 51 du 20-12-1974.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00; C 07 c 87/40.
- 71 Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.
- 73 Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire :
- 54 Nouveaux dérivés du dibenzo [a,d] cycloheptène, leur préparation et leur application comme médicaments.
- 72 Invention de : William Houlihan et Jeffrey Nadelson.
- 33 32 31 Priorité conventionnelle :
- 61 Références du brevet principal : Brevet d'invention n. P.V. 73.04092 du 6 février 1973.
- 60 Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Le brevet principal a pour objet des dérivés du dibenzo[a,d]cycloheptène répondant à la formule A



dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe alkyle ou alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ou le groupe trifluorométhyle, et

R_3 et R_4 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone,

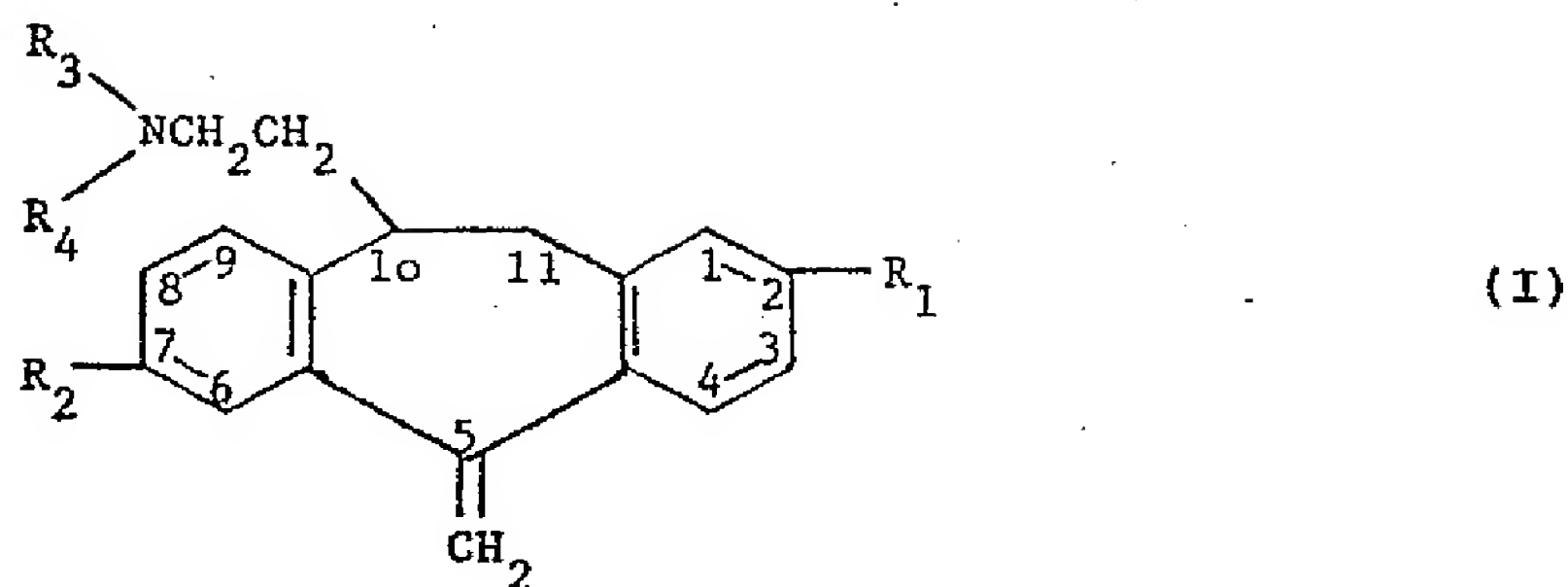
et un procédé permettant de les préparer.

Les composés de formule A décrits dans le brevet principal possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent être utilisés comme médicaments.

En poursuivant ses recherches dans ce domaine, la demanderesse a préparé maintenant des dérivés du dibenzo[a,d]cycloheptène de formule A qui ne sont pas décrits spécifiquement dans le brevet principal et qui se sont avérés particulièrement intéressants du point de vue de leur activité pharmacologique.

La présente addition concerne en particulier les dérivés du dibenzo[a,d]cycloheptène répondant à la formule I

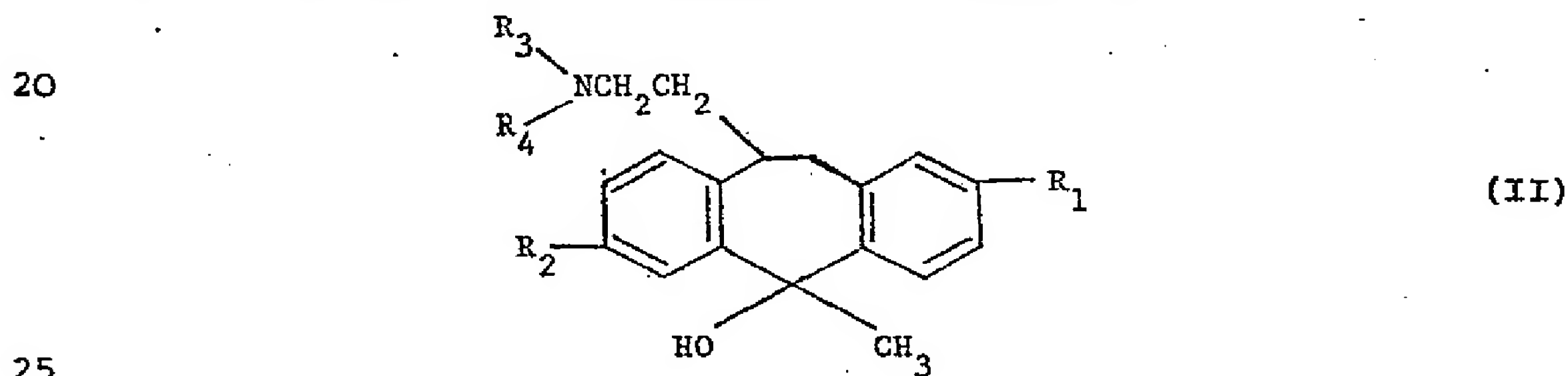
(formule I voir page suivante)



10 dans laquelle soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe méthyle et dans ce cas R_1 représente un atome d'hydrogène ou de fluor et R_2 représente un atome de fluor, soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe éthyle et dans ce cas R_1 et R_2 signifient
 15 chacun l'hydrogène, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

Pour préparer les composés de formule I conformément au procédé de l'invention,

a) on déshydrate des composés de formule II

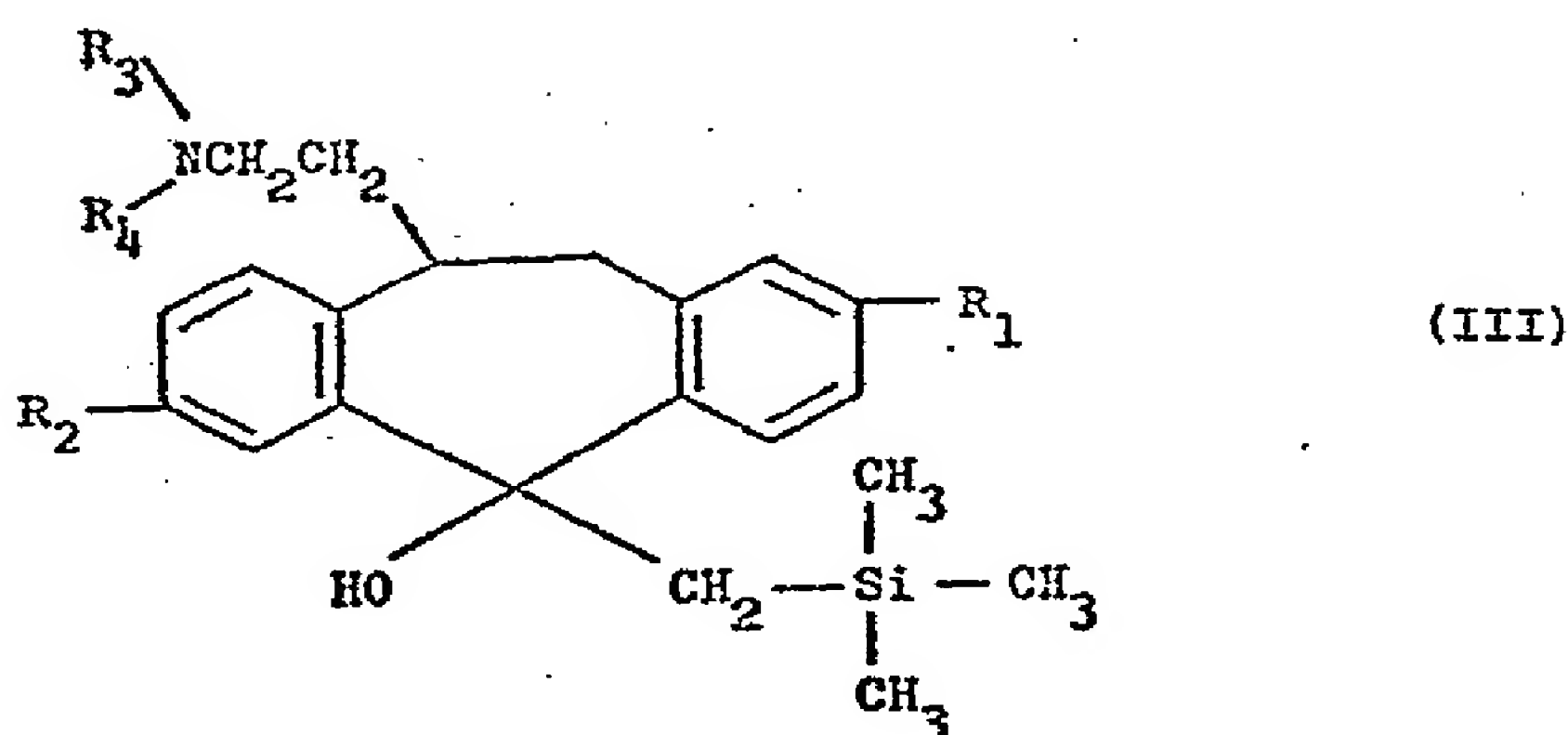


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données.

On effectue avantageusement la réaction au moyen d'un agent de déshydratation, comme par exemple un acide
 30 minéral dilué ou concentré tel que l'acide sulfurique ou chlorhydrique, de préférence l'acide sulfurique 1 à 5M; il est préférable de ne pas employer l'acide nitrique. On peut également utiliser comme agent de déshydratation l'iode, l'oxychlorure de phosphore, le chlorure
 35 de thionyle, un chlorure d'alkylsulfonyle ou d'arylsulfonyle

tel que le chlorure de méthanesulfonyle ou le chlorure de benzènesulfonyle, ou un acide minéral ou de Lewis solides tel que le bisulfate de potassium, l'acide borique, l'alumine ou le bioxyde de silicium. Lorsqu'on effectue la déshydratation avec l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou un chlorure d'alkylsulfonyle ou d'arylsulfonyle, on opère de préférence en présence d'un agent accepteur d'acides, comme par exemple une alkyl(inférieur)amine tertiaire telle que la triéthylamine. Lorsqu'on emploie l'un de ces agents de déshydratation ou un acide minéral ou de Lewis solides, on opère de préférence dans un solvant organique inerte, en particulier dans un hydrocarbure tel que le benzène ou le toluène. On opère avantageusement à une température comprise entre 50° et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence au reflux. La durée de la réaction est généralement comprise entre 1 et 24 heures, entre 1 et 4 heures sous les conditions préférées.

b) On traite, dans un solvant organique inerte, des composés de formule III

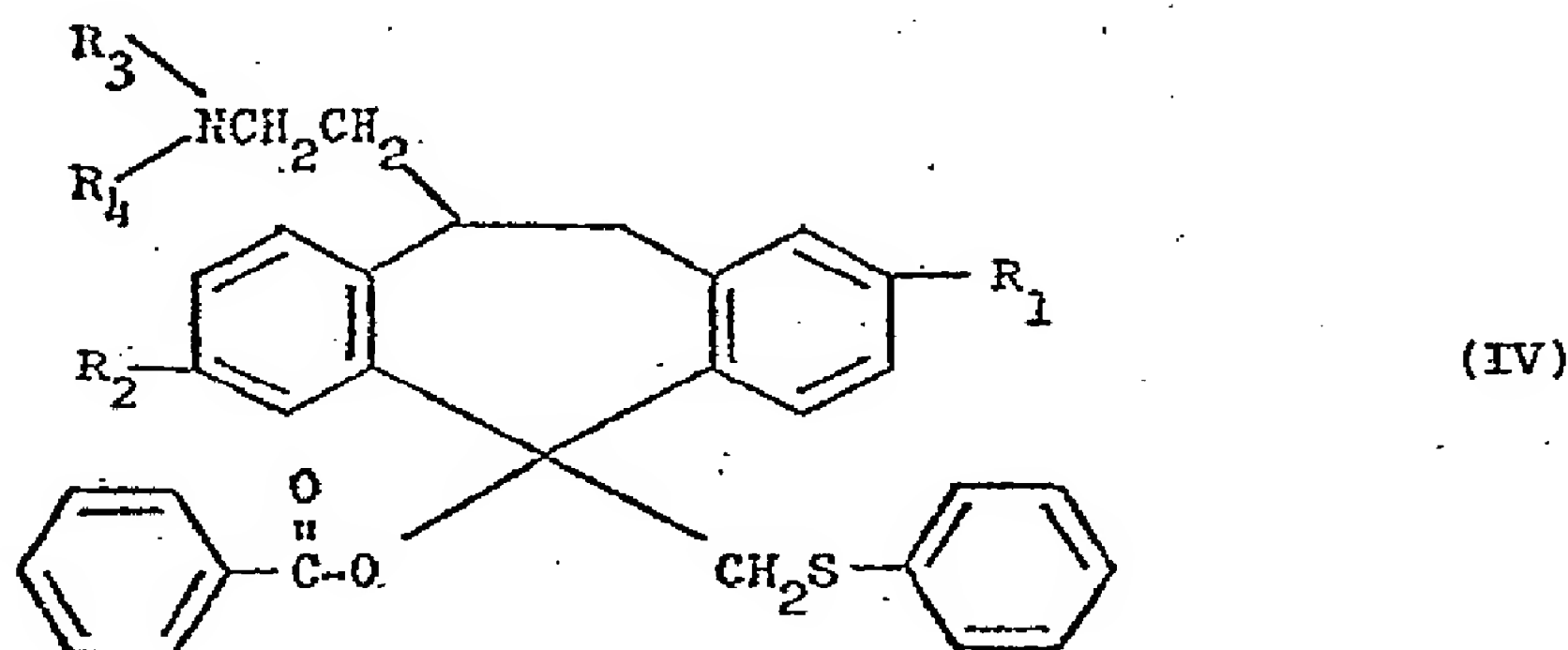


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, par de l'hydrure de sodium.

Comme solvant organique inerte, on utilise avantageusement un hydrocarbure tel que l'hexane ou l'heptane ou un éther tel que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, en particulier ce dernier. La température de la réaction n'est pas déterminante, mais on opère de préférence à une température

comprise entre -10 et $+10^{\circ}$, plus particulièrement entre -5 et $+5^{\circ}$. La durée de la réaction est généralement comprise entre 2 et 10 heures, entre 4 et 6 heures sous les conditions préférées.

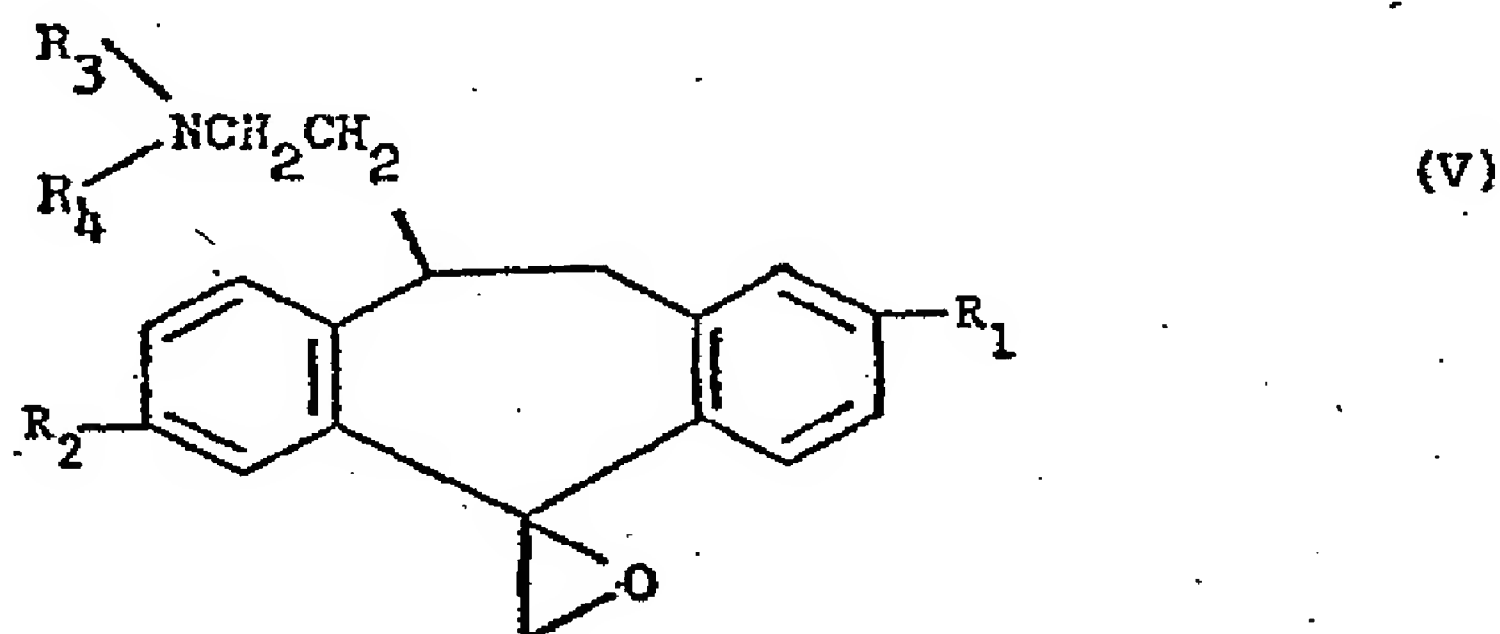
5 c) On traite, à l'abri de l'oxygène, des composés de formule IV



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, par du lithium dans l'ammoniac liquide.

On effectue avantageusement la réaction sous atmosphère inerte, par exemple sous atmosphère d'azote, d'hélium, d'argon ou d'ammoniac gazeux. On opère de préférence dans un solvant organique inerte, comme par exemple un éther tel que le tétrahydrofurane ou, plus particulièrement, l'éther diéthylique. La température de la réaction n'est pas déterminante, mais on opère de préférence à la température de reflux du mélange réactionnel. La durée de la réaction est avantageusement comprise entre 15 et 45 minutes, entre 25 et 35 minutes sous les conditions préférées.

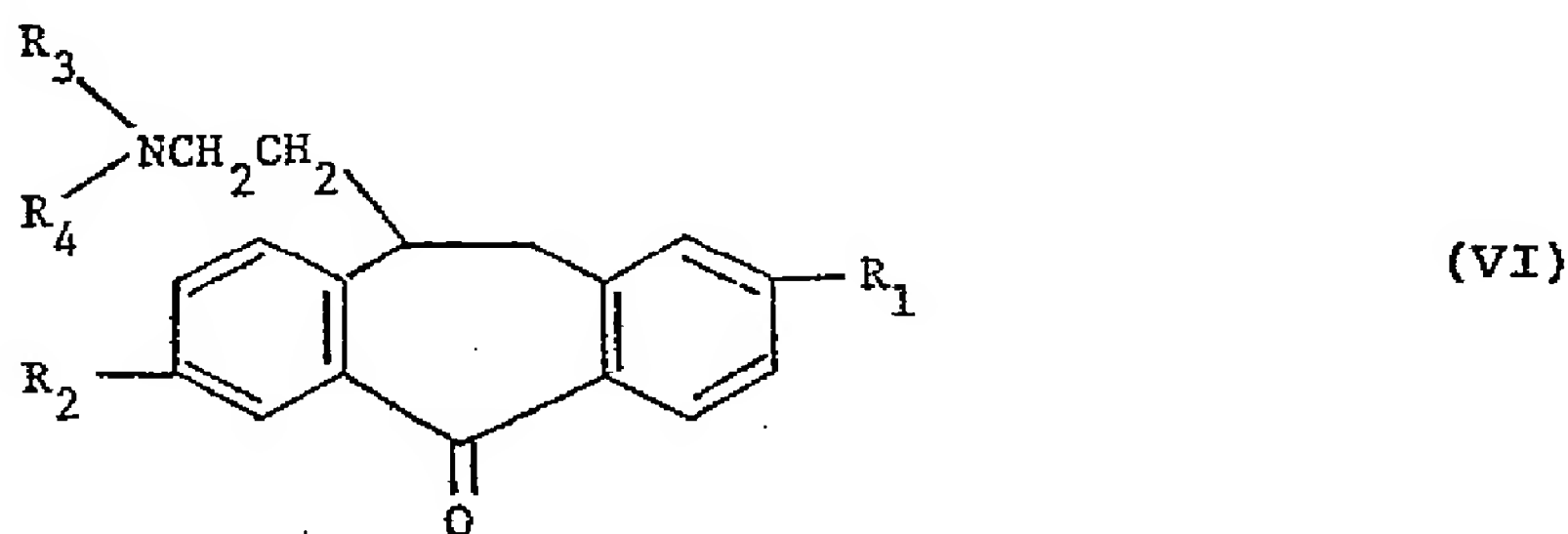
25 d) On traite des composés de formule V



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, par la triphénylphosphine.

On peut effectuer la réaction dans un solvant organique inerte, comme par exemple un éther ou un hydrocar-
bure. On opère avantageusement à une température comprise
entre 160 et 200°, de préférence entre 175 et 185°. La durée
de la réaction est avantageusement comprise entre 3 et 8 heures,
entre 4 et 6 heures sous les conditions préférées.

e) On traite des composés de formule VI



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà
données, par le bromure de méthyltriphényl-phosphonium et
l'hydrure de sodium, en présence de diméthylsulfoxyde.

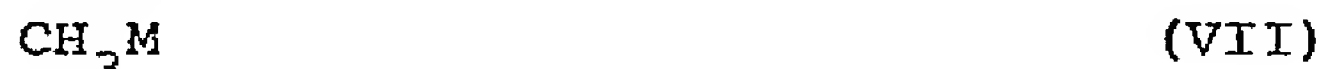
On effectue la réaction de préférence à une tempé-
rature comprise entre 10 et 40°, en particulier entre 20 et
30°. La durée de la réaction est généralement comprise entre
une demi-heure et une heure et demie.

Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent
ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes connues.
On peut, si on le désire, transformer les composés de
formule I en leurs sels par réaction avec des acides minéraux
ou organiques appropriés; à partir des sels, on peut libérer
les bases selon les méthodes habituelles.

Les composés de formule I existent sous forme
d'isomères optiques qu'on peut, si on le désire, séparer selon
les méthodes habituelles. Il va de soi que ces isomères optiques
font également partie de l'invention.

Pour préparer les composés de formule II, utilisés
comme produits de départ sous a), on fait réagir, dans un

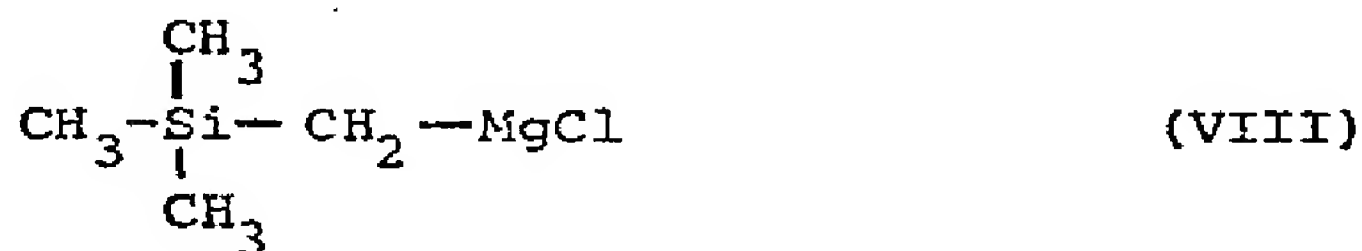
solvant organique inerte et en absence d'oxygène, les composés de formule VI avec des composés de formule VII



dans laquelle M représente le lithium ou un reste -MgCl, -MgBr ou -MgI, et on hydrolyse ensuite le produit de la réaction.

Comme solvants inertes appropriés, on peut citer des éthers tels que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, ou des hydrocarbures tels que le benzène ou le toluène. On effectue avantageusement la réaction du composé de formule VI avec le composé de formule VII sous atmosphère inerte, par exemple sous atmosphère d'azote. Lorsque M représente le lithium, on opère avantageusement à une température comprise entre -20 et +25°, de préférence entre -5 et +5°, et en général pendant 5 à 45 minutes, pendant 10 à 20 minutes sous les conditions préférées. Lorsque le composé de formule VII est un composé de Grignard, on opère de préférence à une température comprise entre 10 et 20°, en général pendant 1 à 6 heures, pendant 3 à 5 heures sous les conditions préférées. L'hydrolyse subséquente peut être effectuée selon les méthodes habituelles, par exemple au moyen d'eau ou d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium.

Pour préparer les composés de formule III, utilisés comme produits de départ sous b), on fait réagir, dans un solvant organique inerte, les composés de formule VI avec le composé de Grignard de formule VIII

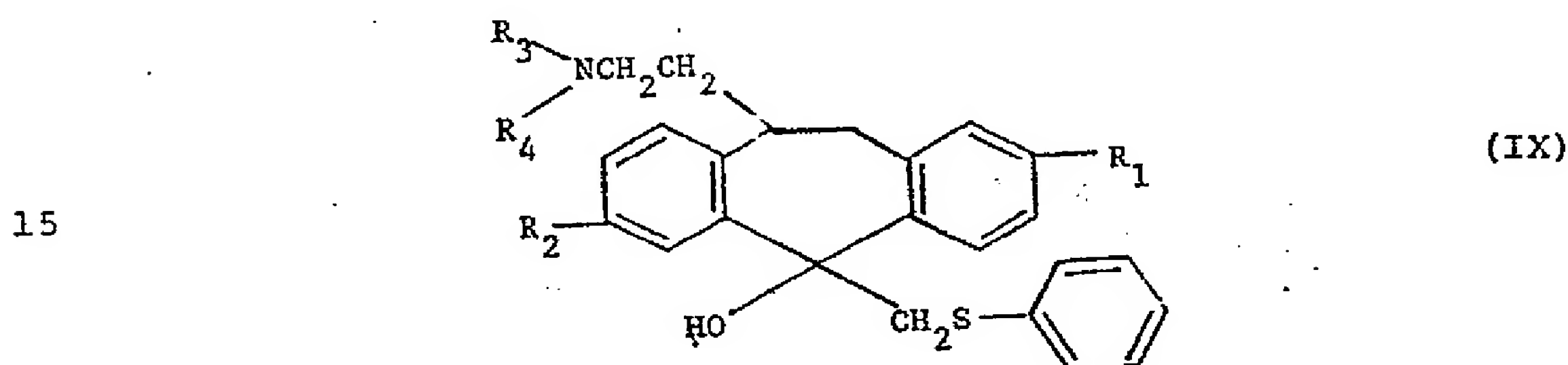


et on hydrolyse ensuite le produit de la réaction.

Comme solvant organique inerte, on utilise par exemple le tétrahydrofurane, l'heptane, l'hexane ou, en particulier, l'éther diéthylique. La température de réaction entre le composé de formule VI et le composé de formule VIII n'est pas déterminante, mais on opère de préférence à la température

de reflux du mélange réactionnel. La durée de la réaction est généralement comprise entre environ 2 et 10 heures, entre 4 et 6 heures sous les conditions préférées. L'hydrolyse subséquente peut être effectuée selon les méthodes habituelles, de préférence au moyen d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium.

Pour préparer les composés de formule IV, utilisés comme produits de départ sous c), on fait réagir, dans l'ammoniac liquide et sous atmosphère inerte, des composés de formule IX



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, avec un alkyl-lithium contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et on fait ensuite réagir le produit de la réaction avec le chlorure de benzoyle, dans un solvant organique inerte.

On effectue avantageusement la première étape du procédé en utilisant le butyllithium et en opérant à la température de reflux du mélange réactionnel et sous atmosphère d'azote. Comme solvant organique inerte pour la réaction avec le chlorure de benzoyle, on utilise avantageusement le tétrahydrofuranne, l'heptane, l'hexane ou, en particulier, l'éther diéthylique. Il convient d'effectuer cette seconde étape du procédé à une température comprise entre 10 et 40°, plus particulièrement entre 20 et 30°; la durée de la réaction est en général comprise entre 1 et 5 heures, entre 2 et 3 heures sous les conditions préférées.

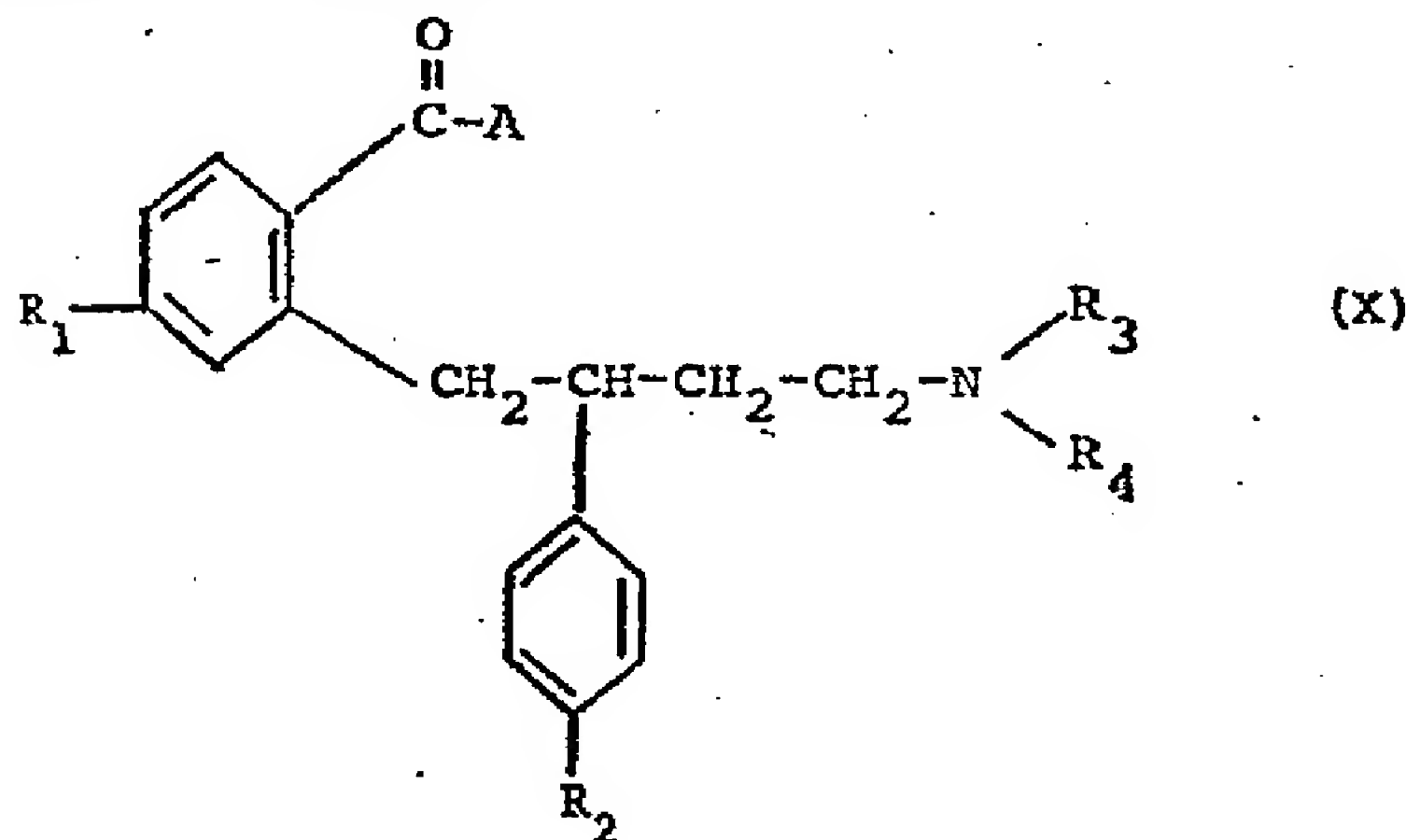
On obtient les composés de formule IX par réaction des composés de formule VI avec le phénylthiométhyl-lithium, dans un solvant organique inerte et sous atmosphère inerte.

On effectue avantageusement la réaction sous atmosphère d'azote, d'hélium ou d'argon. Comme solvant organique inerte, on utilise avantageusement l'éther diéthylique, l'heptane, l'hexane ou, plus particulièrement, le tétrahydrofuranne. Il convient d'opérer à une température comprise entre 10 et 40°, de préférence entre 20 et 30°. La durée de la réaction est en général comprise entre 15 et 30 heures, entre 20 et 25 heures sous les conditions préférées.

Pour préparer les composés de formule V, utilisés comme produits de départ sous d), on traite les composés de formule VI par le méthylure de diméthylsulfoxonium préparé in situ par réaction du chlorure, du bromure ou, de préférence, de l'iodure de triméthylsulfoxonium avec le méthylsulfinylcarbanion obtenu par action de l'hydruure de sodium sur le diméthylsulfoxyde. On opère avantageusement à une température comprise entre 10 et 60°, de préférence entre 20 et 50°. La durée de la réaction est en général comprise entre 10 minutes et 2 heures, entre 15 minutes et 1 heure et demie sous les conditions préférées.

Les composés de formule VI, utilisés comme produits de départ sous e), n'ont pas été décrits spécifiquement dans le brevet principal. Ils font également partie de la présente addition, de même que leur procédé de préparation décrit ci-après.

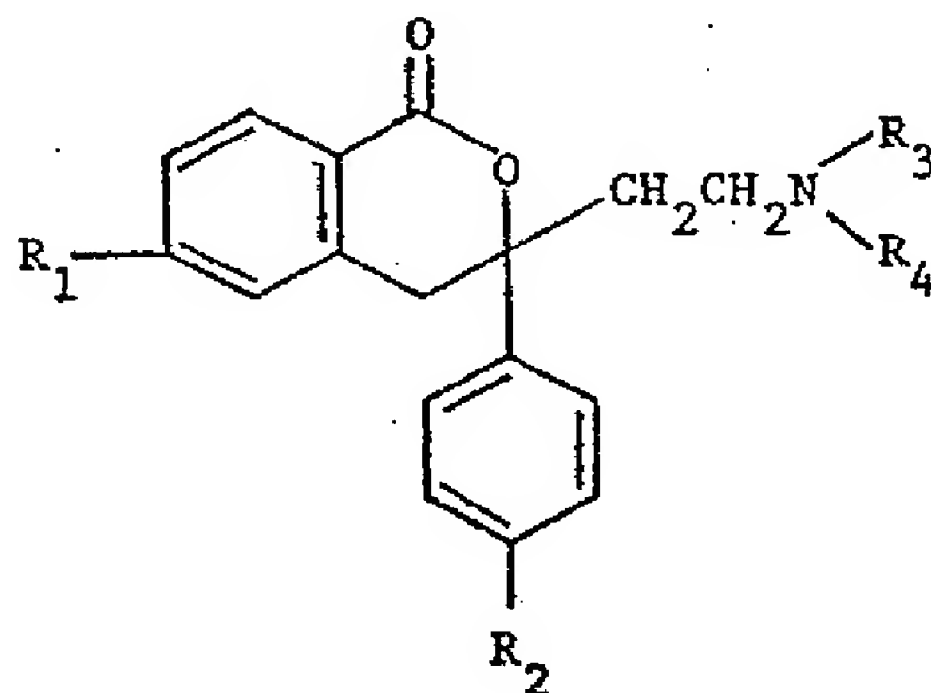
Pour préparer les composés de formule VI, on cyclise des composés de formule X



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données et A représente un atome de chlore, le groupe hydroxy ou un groupe alcoxy à chaîne droite contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

5 Lorsque le substituant A représente un groupe hydroxy ou alcoxy, on effectue la cyclisation de préférence au moyen d'un acide de Lewis fort tel que le tétrachlorure d'étain, le chlorure ferrique ou le tétrachlorure de titane, ou d'un
10 acide minéral fort tel que l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique ou l'acide polyphosphorique. Lorsqu'on utilise un acide de Lewis, on opère de préférence dans un solvant organique inerte tel que le dichlorométhane, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone ou le nitrobenzène. Lorsqu'on
15 utilise un acide minéral, l'emploi d'un solvant n'est pas nécessaire, mais on peut, si on le désire, opérer dans l'un des solvants cités ci-dessus. Lorsque le substituant A représente un atome de chlore, on effectue la cyclisation au moyen d'un
20 acide de Lewis fort, par exemple l'un de ceux déjà cités, de préférence dans un solvant tel que ceux déjà cités. On opère avantageusement à une température comprise entre 20 et 150°, de préférence entre 100 et 120°. La durée de la réaction est en général comprise entre environ 2 et 10 heures, entre 3 et 5 heures sous les conditions préférées.

25 On obtient les composés de formule X dans laquelle A représente le groupe hydroxy, par réduction des composés de formule XI



(XI)

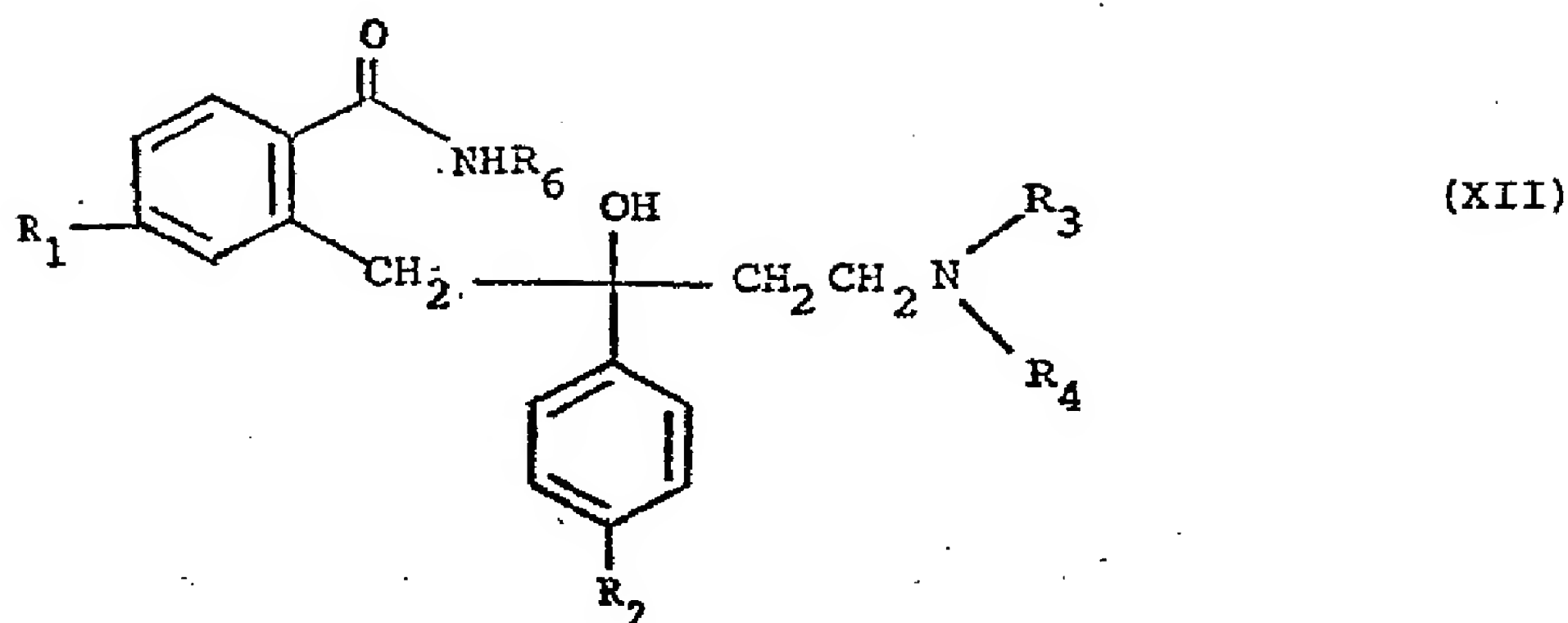
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données.

Il est particulièrement avantageux d'effectuer la réduction soit par hydrogénation dans un solvant inerte et en présence de quantités catalytiques d'un métal noble, soit au moyen d'hydroxyde d'ammonium et de zinc. Lorsqu'on effectue une hydrogénation on peut utiliser, comme catalyseur approprié, le palladium, le platine ou le rhodium, à l'état métallique ou sur un support tel que le charbon. Comme solvants appropriés, on peut citer des alcanols contenant de 1 à 4 atomes de carbone, comme par exemple l'éthanol, ou encore l'acide acétique. On opère avantageusement sous une pression d'hydrogène comprise entre 2,45 et 7 atmosphères, de préférence entre 3,5 et 3,85 atmosphères, et à une température comprise entre 20 et 80°, de préférence entre 25 et 35°. On effectue de préférence l'hydrogénation en présence d'une quantité catalytique d'un acide minéral aqueux, tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique. On arrête de préférence la réaction après absorption d'un équivalent d'hydrogène. Lorsqu'on effectue la réduction au moyen d'hydroxyde d'ammonium et de zinc, on opère avantageusement en présence d'un catalyseur tel que le sulfate de cuivre, et de préférence dans un solvant organique inerte, comme par exemple un alcanol inférieur tel que le méthanol ou, plus particulièrement, l'éthanol. On effectue avantageusement la réaction à une température comprise entre 60 et 100°, de préférence entre 75 et 85°. La durée de la réaction est en général comprise entre 24 et 48 heures, entre 28 et 30 heures sous les conditions préférées.

On prépare les composés de formule X dans laquelle A représente le chlore ou un groupe alcoxy, à partir des acides correspondants, selon les méthodes habituelles.

Les composés de formule XI peuvent être obtenus par cyclisation des composés de formule XII

(formule XII voir page suivante)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données et R_6 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

15 On effectue la cyclisation de préférence par chauffage du composé de formule XII, avantageusement à une température comprise entre environ 60 et 220°, de préférence entre 140 et 160°, pendant environ 15 à 48 heures, 20 à 28 heures sous les conditions préférées. On peut opérer dans un

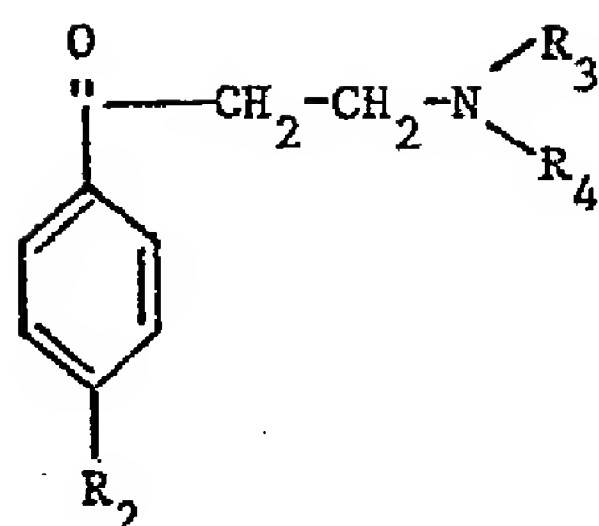
20 solvant organique inerte, comme par exemple le tétrahydrofuranne, un hydrocarbure tel que l'hexane, l'heptane, le benzène ou le toluène, ou un hydrocarbure halogéné tel que l'o-dichlorobenzène. On chauffe de préférence le composé de formule XII sous atmosphère inerte, par exemple sous atmosphère

25 d'azote.

Pour préparer les composés de formule XII, on fait réagir dans un solvant organique inerte et sous atmosphère inerte, des composés de formule XIII



35 dans laquelle R_1 et R_6 ont les significations déjà données, avec des composés de formule XIV



(XIV)

10 dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, et on hydrolyse ensuite le produit de la réaction.

Comme solvants appropriés, on peut citer l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'hexane, l'heptane, le benzène et des mélanges de ces solvants. On effectue avantageusement la réaction sous atmosphère d'azote, à une température comprise entre -30 et -15° , de préférence entre -25 et -20° . La durée de la réaction est en général comprise entre environ 1 et 3 heures. On ajoute de préférence une solution du composé de formule XIV dans un solvant organique inerte à une solution refroidie à une température comprise entre -30 et -15° du composé de formule XIII dans un solvant organique inerte. On effectue l'hydrolyse subséquente selon les méthodes habituelles, de préférence au moyen d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et à une température comprise entre -15 et -5° .

Les composés de formules II, III, IV, V, VI, IX et X peuvent être transformés en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques; à partir des sels, on peut libérer les bases selon les méthodes habituelles. Ces composés peuvent être utilisés sous forme de leurs sels dans les réactions décrites ci-dessus. Les composés de formules II, III, IV, V, VI, IX, X, XI et XII peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles, par exemple par cristallisation, évaporation ou filtration.

Les composés de formules VII, VIII, XIII et XIV

sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues, à partir de produits connus.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures y sont
5 toutes indiquées en degrés centigrades.

Exemple 1

2-[4-fluoro- β -(2-diméthylaminoéthyl)- β -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide

Dans un ballon équipé d'un agitateur, d'une ampoule à
10 brome, d'un réfrigérant et d'un tube d'arrivée de gaz, on verse à la température ambiante et sous atmosphère d'azote 46,8 g (0,28 mole) de o-méthyl-N-méthyl-benzamide et 250 ml de tétrahydrofurane anhydre. On immerge le ballon dans un bain de glace et on refroidit à une température interne de 5°. On
15 agite le mélange et, tout en maintenant la température au-dessous de 8°, on ajoute goutte à goutte en l'espace d'une heure 360 ml d'une solution hexanique 1,6M de n-butyllithium (0,616 mole). On obtient un sel de dilithium rouge, que l'on continue d'agiter à 5° pendant une heure. On immerge le ballon dans un
20 bain de neige carbonique et d'acétone, on refroidit à une température interne de -30° et on ajoute goutte à goutte, en l'espace d'environ 45 minutes, une solution de 49,7 g (0,28 mole) de 3-diméthylamino-p-fluoro-propionophénone dans 140 ml de tétrahydrofurane anhydre, tout en maintenant la température entre -30 et -20°. On agite le mélange réactionnel à -25° pendant une heure, on le
25 laisse revenir à -10° en l'espace d'environ une heure, puis on le traite avec 200 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, tout en maintenant la température au-dessous de 0°. On filtre le solide ainsi obtenu, on le rince abondamment à
30 l'eau et on le recristallise dans un mélange à parts égales de chlorure de méthylène et d'éther. On obtient ainsi le 2-[4-fluoro- β -(2-diméthylaminoéthyl)- β -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide fondant à 150-153°.

Exemple 2

35 3-(2-diméthylaminoéthyl)-3,4-dihydro-3-(p-fluoro-phényl)-isocoumarine

Dans un ballon équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un tube d'arrivée de gaz et maintenu sous atmosphère d'azote, on verse à la température ambiante 17,2 g (0,05 mole) de 2-[4-fluoro- β -(2-diméthylaminoéthyl)- β -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide et 170 ml d'o-dichlorobenzène. On agite le
 5 mélange et on le chauffe au reflux pendant 18 heures. On élimine l'excès d'o-dichlorobenzène par distillation sous pression réduite et on recristallise l'huile ainsi obtenue dans de l'éther. On obtient ainsi la 3-(2-diméthylaminoéthyl)-3,4-dihydro-3-(p-fluorophényl)-isocoumarine; le chlorhydrate fond à 261-263°.
 10

Exemple 3

10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

a) chlorhydrate de l'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoïque
 15

On hydrogène sous une pression de 3,5 atmosphères et à la température ambiante, une solution de 15,65 g (0,05 mole) de 3-(2-diméthylaminoéthyl)-3,4-dihydro-3-p-fluorophényl-isocoumarine dans 150 ml d'éthanol contenant 1 g de palladium à
 20 10% sur charbon. Lorsqu'un équivalent d'hydrogène est absorbé, on filtre le mélange réactionnel et on l'évapore, ce qui donne le chlorhydrate de l'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoïque.

b) chlorhydrate de la 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one
 25

On chauffe pendant 6 heures à 110°, un mélange de 15,65 g (0,05 mole) de chlorhydrate de l'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoïque et 150 g d'acide polyphosphorique. On laisse refroidir le mélange et, tout en agitant, on
 30 le verse sur de la glace concassée. On refroidit la solution ainsi obtenue dans de la glace, on l'alcalinise par addition d'hydroxyde de potassium solide et on l'extrait avec du chlorure de méthylène. On lave la solution de chlorure de méthylène avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on
 35 l'évapore sous pression réduite. On dissout le résidu dans de l'isopropanol et on traite cette solution par de l'acide chlor-

hydrique gazeux. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans de l'isopropanol. On obtient ainsi le chlorhydrate de la 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one.

5 En procédant comme décrit ci-dessus, mais en utilisant à la place de l'acide polyphosphorique une quantité équivalente de chlorure ferrique, on obtient le même produit. On obtient également le même produit en utilisant du chlorure ferrique et le chlorure de l'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluoro-phénéthyl]benzoïque, au lieu du chlorhydrate de l'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoïque.

10 En procédant comme décrit ci-dessus, mais en utilisant 17,2 g de 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoate d'éthyle, au lieu de 15,65 g de chlorhydrate de l'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoïque, on obtient également le même produit.

c) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5-méthyl-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol

20 A une solution de 20,7 g (0,07 mole) de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one dans 200 ml d'éther diéthylique, refroidie à -5° et maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte et sous agitation, 70 ml d'une solution de méthyllithium 1,5N (0,105 mole) dans de l'éther diéthylique, tout en maintenant la température au-dessous de 0°. 15 minutes avant la fin de l'addition, on arrête brusquement la réaction par addition de 50 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On sépare la phase organique, on l'extraît avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on l'évapore. On recristallise le résidu cristallin dans un mélange à parts égales de chlorure de méthylène et de méthanol, ce qui donne le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5-méthyl-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol, fondant à 167-169°.

30 On obtient le même produit en procédant comme décrit ci-dessus, mais en utilisant à la place du méthyllithium une quantité équivalente de chlorure de méthylmagnésium et en effec-

tuant la réaction pendant 3 heures à la température ambiante, au lieu de l'effectuer pendant 15 minutes à 0°.

d) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

- 5 On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de 8,5 g (0,027 mole) de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol et 250 ml d'acide sulfurique 2M. On refroidit le mélange dans de la glace et on l'alcalinise par addition d'hydroxyde de potassium solide.
- 10 On extrait le mélange par du chlorure de méthylène, on lave la solution de chlorure de méthylène avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on l'évapore sous pression réduite. On distille le résidu huileux à 140° sous 0,5 mm Hg, on dissout le produit de la distillation dans de l'éthanol, puis
- 15 on le traite par de l'acide maléique. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans un mélange à parts égales d'éther et d'éthanol, ce qui donne le maléate du 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène fondant à 148,5-149,5°.
- 20 On obtient le même produit en procédant comme décrit ci-dessus mais en utilisant à la place de l'acide sulfurique une quantité équivalente de chlorure ferrique.

Exemple 4

a) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-triméthylsilylméthyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol

- 25 On prépare un réactif de Grignard à partir de 12,2 g (0,1 mole) de chlorure de triméthylsilylméthyle et 24,3 g de magnésium métallique (0,1 atome-gramme) dans 200 ml d'éther. On traite la solution ainsi obtenue avec 29,7 g (0,1 mole) de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one dans 100 ml d'éther. On agite le mélange et on le chauffe au reflux pendant 5 heures, puis on le refroidit sur de la glace et on hydrolyse avec 150 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On sépare les phases, on sèche
- 30 la phase étherée sur sulfate de magnésium anhydre et on l'évapore, ce qui donne le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-

fluoro-5-triméthylsilyl-méthyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol.

b) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

On refroidit à 0° une suspension de 24 g (0,1 mole) d'hydrure de sodium dans 200 ml de tétrahydrofuranne et on l'ajoute à une solution de 38,5 g (0,1 mole) de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-triméthylsilylméthyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol dans 200 ml de tétrahydrofuranne, tout en maintenant la température à 0°. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures. On refroidit ensuite le mélange à 0°, on le traite par 15 ml de méthanol afin d'éliminer l'hydrure de sodium qui n'a pas réagi et on élimine les solvants sous pression réduite. On distille le résidu huileux à 140° sous 0,5 mm Hg, on dissout le produit de distillation dans de l'éthanol et on le traite par de l'acide maléique. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans un mélange à parts égales d'éther et d'éthanol, ce qui donne le maléate du 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène fondant à 148,5-149,5°.

Exemple 5

a) Benzoate de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-phénylthiométhyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-yle

On prépare une solution de phénylthiométhyllithium 0,5 M en faisant réagir pendant 15 heures à la température ambiante et sous atmosphère d'azote, 6,22 g (0,05 mole) de thioanisole dans 72 ml de tétrahydrofuranne anhydre avec 22,0 ml d'une solution 2,3M de phényllithium. On ajoute ensuite une solution de 2,07 g (0,007 mole) de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one dans 40 ml de tétrahydrofuranne à 42 ml (0,021 mole) de la solution de phénylthiométhyllithium préparée ci-dessus, tout en refroidissant avec de la glace, et on agite ce mélange à la température ambiante pendant 24 heures. On verse le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-phénylthiométhyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-ol ainsi obtenu sur une solution saline

saturée, on l'extrait avec de l'éther et on sèche la solution étherée sur sulfate de magnésium anhydre. On refroidit la solution étherée dans de la glace et on ajoute 4,5 ml d'une solution 1,54M de n-butyllithium (0,007 mole) dans de l'hexane, et

5 0,96 ml (0,008 mole) de chlorure de benzoyle dans 10 ml d'éther. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à la température ambiante, on le dilue avec de l'éther, on le lave à l'eau, on le sature avec du bicarbonate de sodium, puis on lave à nouveau avec de l'eau. On sèche la phase étherée sur sulfate de magnésium anhydre, on la filtre, on l'évapore et on purifie le résidu d'évaporation, ce qui donne le benzoate de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-phénylthiométhyl-5H-dibenzo [a,d]cycloheptène-5-yle.

10 b) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

15 On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote une solution de 0,28 g de lithium (0,4 mole) dans 150 ml d'ammoniac liquide et on ajoute à cette solution, en l'espace de 30 minutes, une solution de 2,36 g de benzoate de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-phénylthiométhyl-5H-dibenzo [a,d]cycloheptène-5-yle (0,004 mole) dans 50 ml d'éther. On maintient le mélange au reflux pendant encore 30 minutes, puis on hydrolyse la solution par addition de chlorure d'ammonium

20 par petites portions. On évapore l'ammoniac et on ajoute de l'éther par petites portions. On ajoute le mélange ainsi obtenu à de l'eau, on sépare les phases, on lave la phase étherée avec de l'hydroxyde de sodium 1N, puis avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on la filtre et on l'évapore.

25 On dissout le résidu d'évaporation dans de l'éthanol et on le traite par de l'acide maléique. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans un mélange à parts égales d'éther et d'éthanol, ce qui donne le maléate du 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-

30 dibenzo[a,d]cycloheptène fondant à 148,5-149°.

35

Exemple 6

a) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-spiro
[dibenzo[a,d]cycloheptène-5:2'-oxiranne]

On traite lentement un mélange de 27,6 g d'hydrure de sodium (1,2 mole) et 26,4 g d'iodure de triméthylsulfoxonium par 200 ml de diméthylsulfoxyde. On agite, ce qui provoque un fort dégagement d'hydrogène qui s'arrête lorsque l'addition est terminée. On traite le mélange ainsi obtenu avec 28,1 g (0,01 mole) de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one dans 50 ml de diméthylsulfoxyde. On agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes à la température ambiante, puis pendant 1 heure à 50°. On refroidit ensuite le mélange réactionnel, on le traite avec un triple excès d'eau glacée et on l'extraie à l'éther. On lave la phase étherée avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on la filtre, on l'évapore et on purifie le résidu d'évaporation, ce qui donne le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-spiro[dibenzo[a,d]cycloheptène-5:2'-oxiranne].

b) 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-
5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

On chauffe à 180° pendant 5 heures un mélange de 31,1 g de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-spiro[dibenzo[a,d]cycloheptène-5:2'-oxiranne] (0,1 mole) et de 26,2 g de triphénylphosphine. On refroidit le mélange et on le traite avec de l'eau et de l'éther. On sépare les phases, on lave la phase étherée avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on la filtre et on l'évapore. On distille le résidu à 140° sous 0,5 mm Hg, on dissout le produit de distillation dans de l'éthanol, puis on le traite par de l'acide maléique. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans un mélange à parts égales d'éther et d'éthanol, ce qui donne le maléate du 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène fondant à 148,5-149,5°.

Exemple 7

35 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-
5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

On chauffe à 75-80° un mélange de 2,3 g (0,1 mole) d'hydruure de sodium et de 50 ml de diméthylsulfoxyde. Lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, on refroidit le mélange au bain de glace et on y ajoute 35,7 g (0,1 mole) de bromure de méthyl-triphényl-phosphonium dans 100 ml de diméthylsulfoxyde. On agite le mélange ainsi obtenu pendant 10 minutes à la température ambiante, puis on ajoute 29,7 g (0,1 mole) de 10-(2-diméthyl-aminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one dans 25 ml de diméthylsulfoxyde. On agite le mélange réactionnel pendant une heure à la température ambiante, puis on le traite avec un triple excès d'eau glacée et on l'extrait à l'éther. On lave l'extrait étheré à l'eau, on le sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on le filtre et on l'évapore. On distille le résidu à 140° sous 0,5 mm Hg, on dissout le produit de distillation dans de l'éthanol, puis on le traite par de l'acide maléique. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans un mélange à parts égales d'éther et d'éthanol, ce qui donne le maléate du 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène fondant à 148,5-149,5°.

Exemple 8

Acide 2-[β-(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluoro-phénéthyl]benzoïque

On agite vigoureusement à 80° une suspension de 45 g de poudre de zinc, de 90 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré, de 45 ml d'eau et de 2 ml de sulfate de cuivre et on ajoute, en l'espace d'environ 30 minutes, 15,65 g (0,05 mole) de 3-(2-diméthylaminoéthyl)-3,4-dihydro-3-p-fluoro-phényl-isocoumarine dans 50 ml d'éthanol. On chauffe ce mélange à 85° pendant 30 heures en y faisant passer un faible courant d'ammoniac. On filtre le mélange à chaud et on lave abondamment les résidus solides avec 100 ml d'hydroxyde d'ammonium chaud. On refroidit les filtres réunis et on les acidifie avec précaution avec de l'acide chlorhydrique concentré, ce qui donne le chlorhydrate de l'acide 2-[β-(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluoro-phénéthyl]benzoïque.

Exemple 9

2-[β-(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoate d'éthyle

On sature une solution de 31,5 g (0,1 mole) d'acide 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoïque dans 200 ml d'éthanol avec de l'acide chlorhydrique gazeux et on chauffe ce mélange au reflux pendant 18 heures. On élimine le solvant sous pression réduite et on répartit le résidu entre de l'éther et de l'hydroxyde de sodium 2N. On sèche l'extrait éthéré et on l'évapore sous pression réduite, ce qui donne le 2-[β -(2-diméthylaminoéthyl)-p-fluorophénéthyl]benzoate d'éthyle.

Exemple 10

10 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène

A un mélange de 5 g de maléate de 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène dans 150 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 50 ml d'hydroxyde de sodium 2N. On agite le mélange, on sèche la phase de chlorure de méthylène et on l'évapore sous pression réduite, ce qui donne le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène.

Exemple 11

20 En procédant comme décrit aux exemples 3 à 7 et 10, mais en utilisant les produits de départ appropriés, comme par exemple la 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-2,7-difluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one et la 10-(2-diéthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one, on obtient le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-2,7-difluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène et son maléate, ainsi que le 10-(2-diéthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène et son maléate.

30 Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, les composés de formule I se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques, notamment par une action antidépressive.

35 L'action antidépressive des composés de formule I a été mise en évidence chez la souris par l'inhibition qu'ils exercent sur l'hypothermie provoquée par la résérpine. La résérpine, administrée par voie intrapéritonéale à la dose de 5 mg/kg,

provoque chez la souris une baisse de la température rectale de $6,79 \pm 0,22^\circ$ qui peut être inhibée par les substances agissant sur le système nerveux central, en particulier par les antidépresseurs. On mesure la température rectale 2 heures et une heure avant administration de la réserpine, puis au moment de son administration. Une heure plus tard on administre la substance à essayer, également par voie intrapéritonéale, et on détermine la température rectale aussitôt, ainsi que 2 et 4 heures après administration de la substance. On considère qu'une substance exerce un effet antidépresseur lorsqu'elle inhibe de 50% au moins l'hypothermie provoquée par la réserpine, par rapport aux animaux témoins traités uniquement avec la réserpine. La DE_{50} est la dose à laquelle on observe une action antidépressive chez 50% des souris soumises à l'essai. Pour le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène, par exemple, la DE_{50} est de 0,1 mg/kg par voie intrapéritonéale.

L'action antidépressive des composés de formule I a également été mise en évidence par l'action qu'ils exercent sur les réflexes spinaux monosynaptiques provoqués par le 5-hydroxytryptophane et le *l*-tryptophane, comme décrit par E.G. Anderson et coll. dans J.Pharmacol.exp.Therapeut. 153, n°2, 352-360 (1966).

Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme antidépresseurs. La dose quotidienne à administrer sera comprise entre 30 et 750 mg de substance active.

On a déterminé la toxicité aiguë des composés de formule I chez la souris et le rat. Le calcul de la dose létale 50% s'effectue selon la méthode décrite par L.J. Reed et H. Muench dans Amer.J.Hyg. 27, 493 (1938), et par H.N. Wright dans J.Amer.Pharm.Assoc. 30, 177 (1941). Pour le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène, par exemple, la DL_{50} , chez la souris, est de 300 mg/kg par voie orale et de 150 mg/kg par voie intrapéritonéale; chez le rat, elle est supérieure à 800 mg/kg par voie

orale.

En tant que médicaments, les composés de formule I peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou rectale, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées, telles que des comprimés, des poudres, des granulés, des capsules, des élixirs, des suspensions, des dispersions, des émulsions, des sirops, des solutions ou des suspensions injectables, ou des suppositoires.

Les compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir, outre la substance active, un ou plusieurs excipients organiques ou minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, ainsi que des édulcorants, des aromatisants, des colorants, des agents de conservation etc... Pour la préparation des comprimés, on pourra utiliser, comme excipients, le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose, le talc etc., des agents de granulation et de désagrégation tels que l'amidon, l'acide alginique etc., des liants tels que l'amidon, la gélatine, la gomme arabique etc., des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, etc... Les comprimés peuvent être revêtus ou non. Le revêtement a pour but, entre autres, de retarder la décomposition et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard. Les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir, outre la substance active, des agents de suspension tels que la méthylcellulose, la gomme adragante, l'alginate de sodium etc., des mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxy-éthylène, le mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitane, et des agents de conservation tels que le p-hydroxybenzoate d'éthyle. Les capsules peuvent contenir la substance active soit seule, soit en mélange avec des excipients inertes solides, comme par exemple l'amidon, le lactose, le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin.

Les solutions et suspensions injectables peuvent être préparées de manière connue et contenir, outre la substance active, des solvants, des solubilisants, des agents de disper-

sion ou des mouillants appropriés et des agents de suspension identiques ou semblables à ceux cités plus haut.

Les suppositoires peuvent être préparés de manière connue et contiennent, outre la substance active, des huiles
5 naturelles ou durcies, des cires, des graisses, etc...

La substance active peut être mise, par exemple pour l'administration par la voie orale, sous forme de comprimés ayant la composition suivante: de 1 à 3% d'un liant (par exemple la gomme adragante), de 3 à 10% d'amidon, de 2 à 10% de talc,
10 de 0,25 à 1% de stéarate de magnésium, la quantité voulue de substance active, et, pour le reste, une matière de charge qui peut être par exemple le lactose.

Pour leur utilisation en thérapeutique, les composés de formule I peuvent être administrés à l'état de bases libres ou sous forme de sels acceptables du point de vue pharmaceuti-
15 que. Ces sels, dont l'activité est du même ordre que celle des bases libres correspondantes, sont ceux formés par exemple avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique, ou avec des acides organiques
20 tels que l'acide succinique, l'acide benzènesulfonique et l'acide maléique.

Le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenz[*a,d*]cycloheptène est un composé particu-
lièrement intéressant du point de vue de son application en
25 thérapeutique.

Exemple de composition pharmaceutique: capsules

10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-

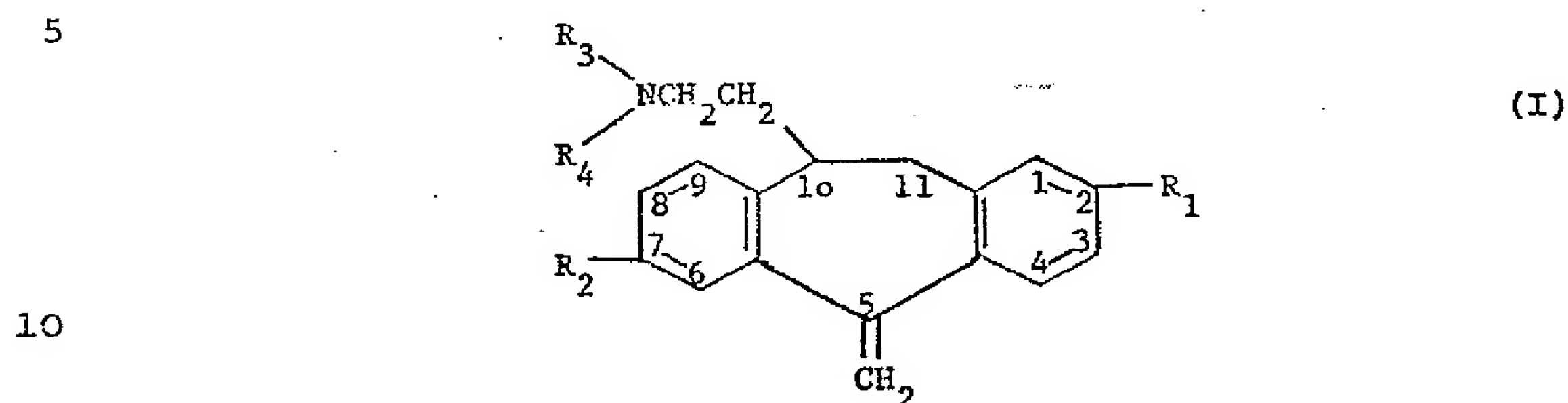
7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[*a,d*]cycloheptène 30 mg

Support inerte solide (amidon, lactose, kaolin ...) 270 mg

30 Pour une capsule pesant 300 mg

REVENDICATIONS

1.- Les dérivés du dibenzo[a,d]cycloheptène caracté-
risés en ce qu'ils répondent à la formule I



dans laquelle soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe
méthyle et dans ce cas R_1 représente un atome d'hydrogène ou de
15 fluor et R_2 représente un atome de fluor, soit R_3 et R_4 repré-
sentent chacun le groupe éthyle et dans ce cas R_1 et R_2 signi-
fient chacun l'hydrogène, et les sels que ces composés forment
avec des acides minéraux ou organiques.

2.- Le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-
20 fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène et les sels que
ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

3.- Le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-2,7-
difluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène et les sels
que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

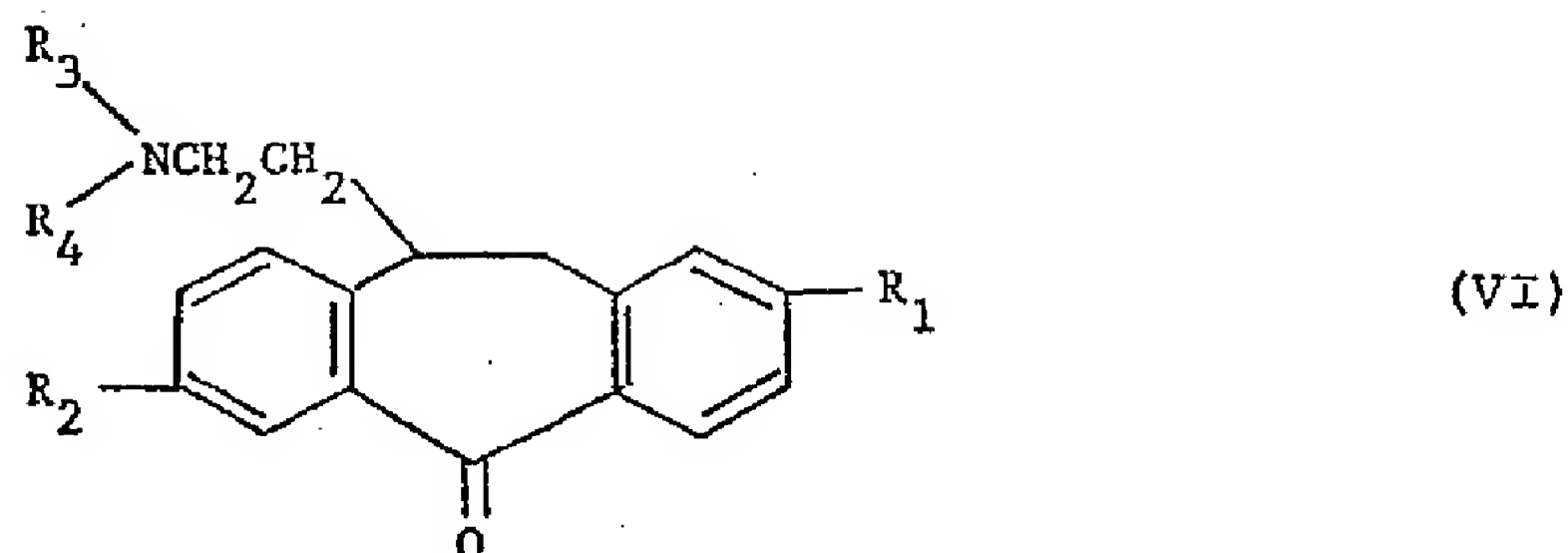
25 4.- Le 10-(2-diéthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5-
méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène et les sels que ce compo-
sé forme avec des acides minéraux ou organiques.

5.- Les dérivés du dibenzo[a,d]cycloheptène caracté-
risés en ce qu'ils répondent à la formule VI

30

35

(formule VI voir page suivante)



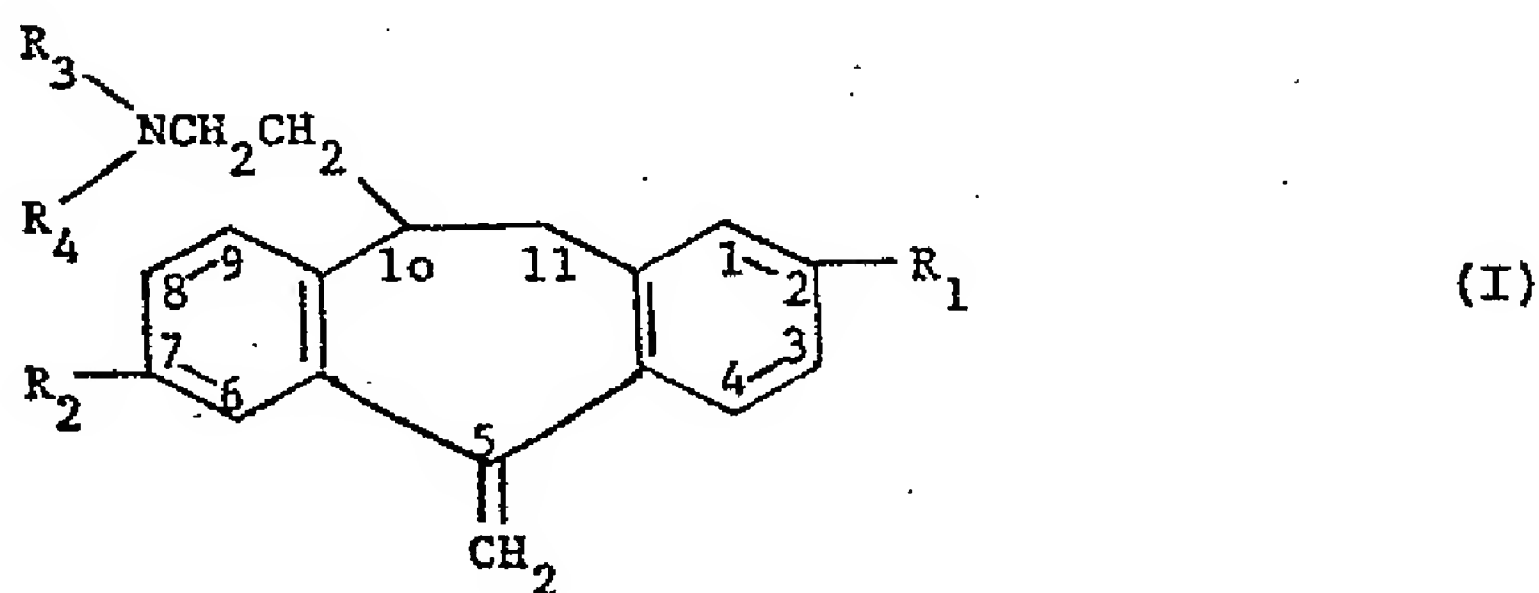
10 dans laquelle soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe
méthyle et dans ce cas R_1 représente un atome d'hydrogène ou de
fluor et R_2 représente un atome de fluor, soit R_3 et R_4 repré-
sentent chacun le groupe éthyle et dans ce cas R_1 et R_2 signi-
fient chacun l'hydrogène, et les sels que ces composés forment
15 avec des acides minéraux ou organiques.

6.- La 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-
fluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one et les sels que ce
composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

20 7.- La 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-2,7-
difluoro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one et les sels que ce
composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

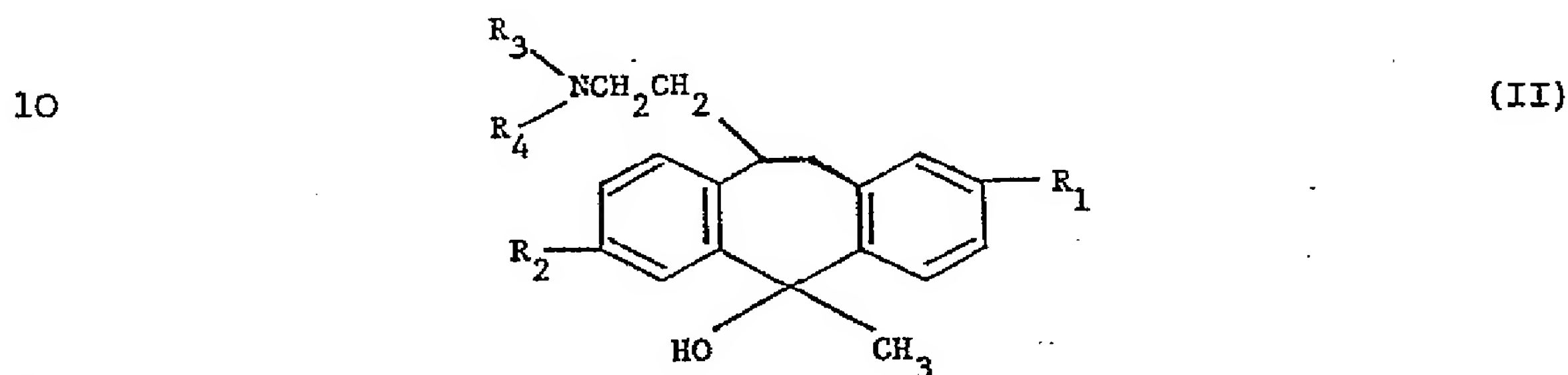
8.- La 10-(2-diéthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5H-
dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one et les sels que ce composé forme
avec des acides minéraux ou organiques.

25 9.- Un procédé de préparation des dérivés du dibenzo
[a,d]cycloheptène répondant à la formule I



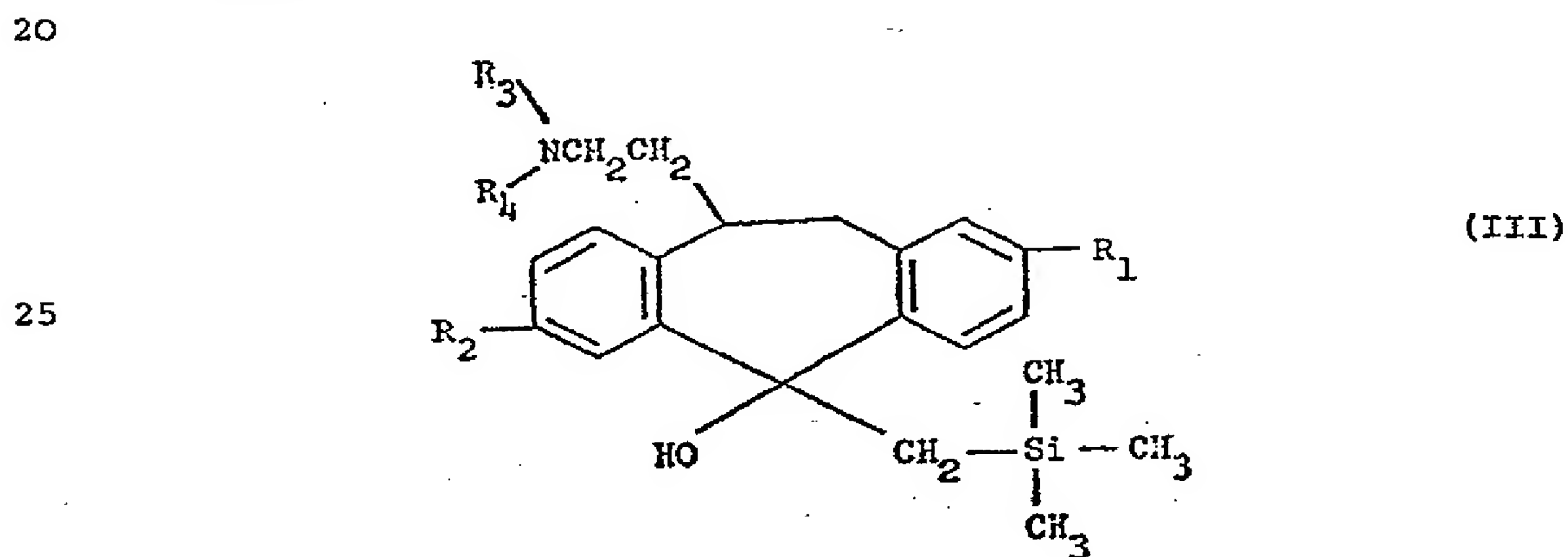
dans laquelle soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe méthyle et dans ce cas R_1 représente un atome d'hydrogène ou de fluor et R_2 représente un atome de fluor, soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe éthyle et dans ce cas R_1 et R_2 signifient chacun l'hydrogène, et de leurs sels, caractérisé en ce que

a) on déshydrate des composés de formule II



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, ou

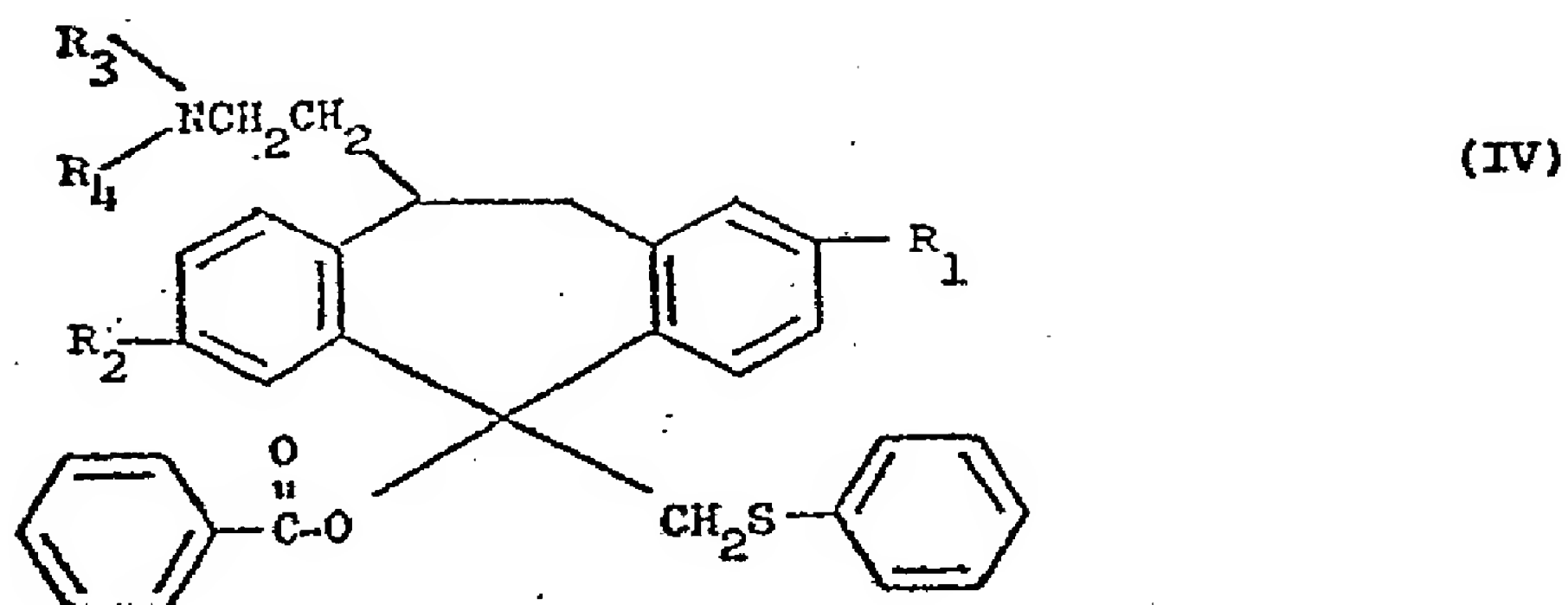
b) on traite, dans un solvant organique inerte, des composés de formule III



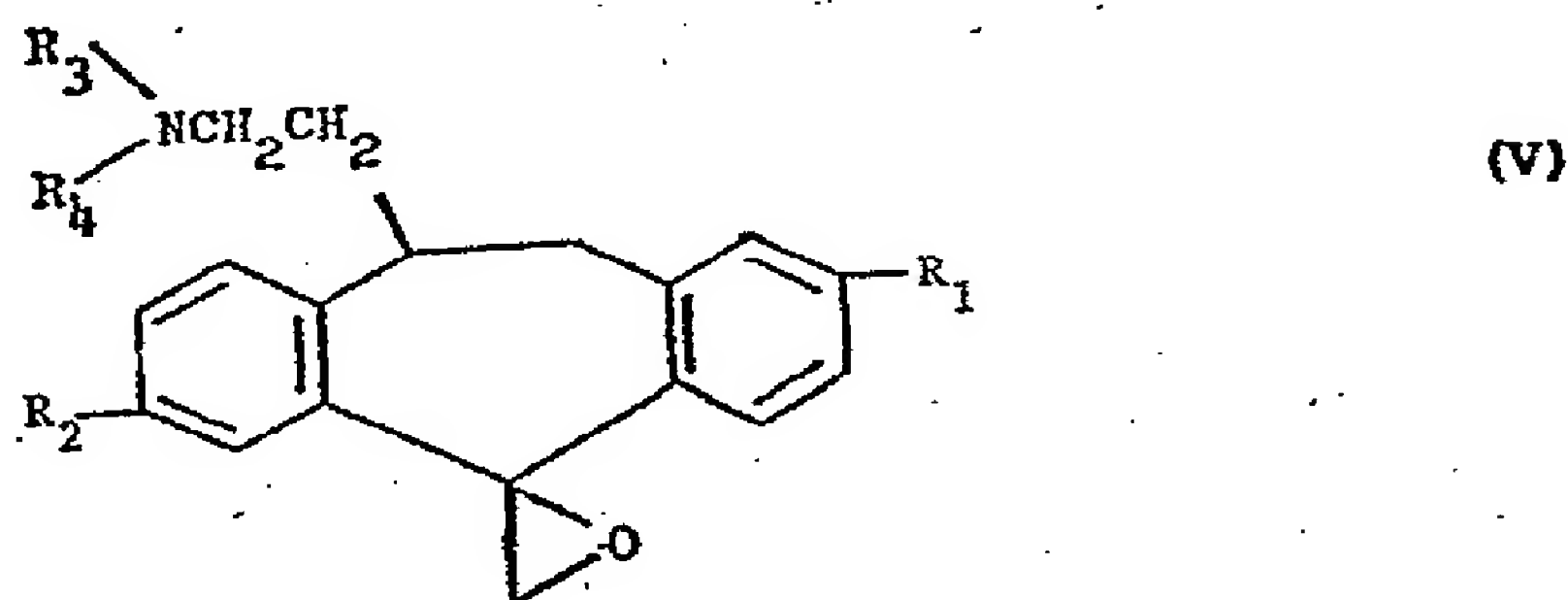
25 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, par de l'hydrure de sodium, ou

c) on traite, à l'abri de l'oxygène, des composés de formule IV

30 (formule IV voir page suivante)

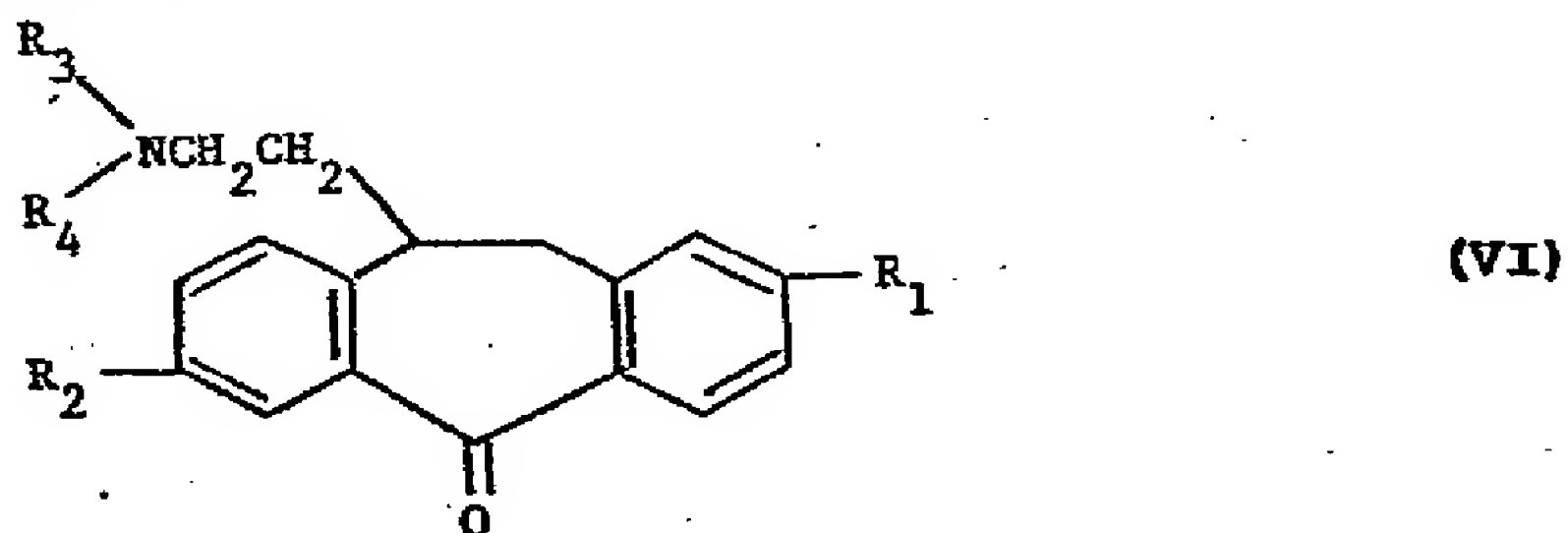


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà
 données, par du lithium dans l'ammoniac liquide, ou
 d) on traite des composés de formule V



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà
 données, par la triphénylphosphine, ou

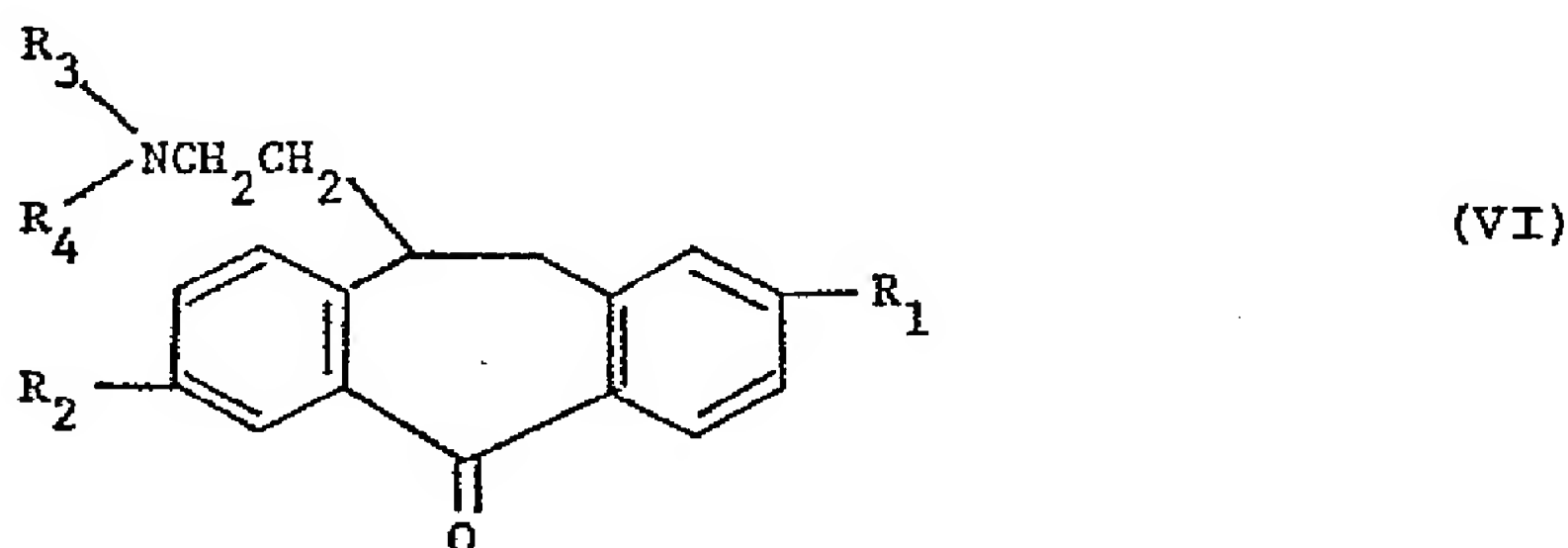
e) on traite des composés de formule VI



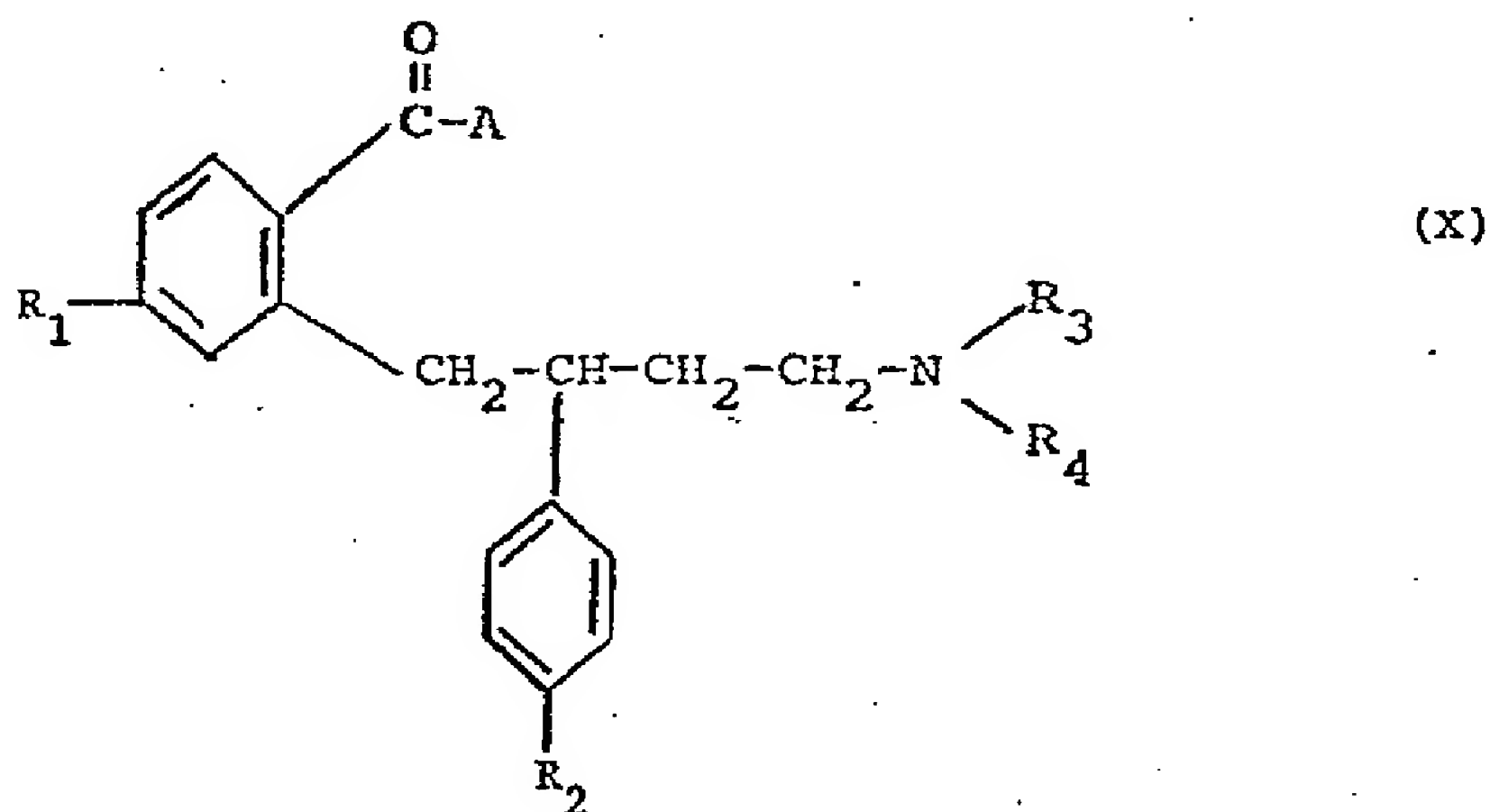
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà
 données, par le bromure de méthyltriphényl-phosphonium et
 l'hydrure de sodium, en présence de diméthylsulfoxyde,
 et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I

ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

10.- Un procédé de préparation des dérivés du dibenzo [a,d]cycloheptène répondant à la formule VI



10 15 dans laquelle soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe méthyle et dans ce cas R_1 représente un atome d'hydrogène ou de fluor et R_2 représente un atome de fluor, soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe éthyle et dans ce cas R_1 et R_2 signifient chacun l'hydrogène, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on cyclise des composés de formule X

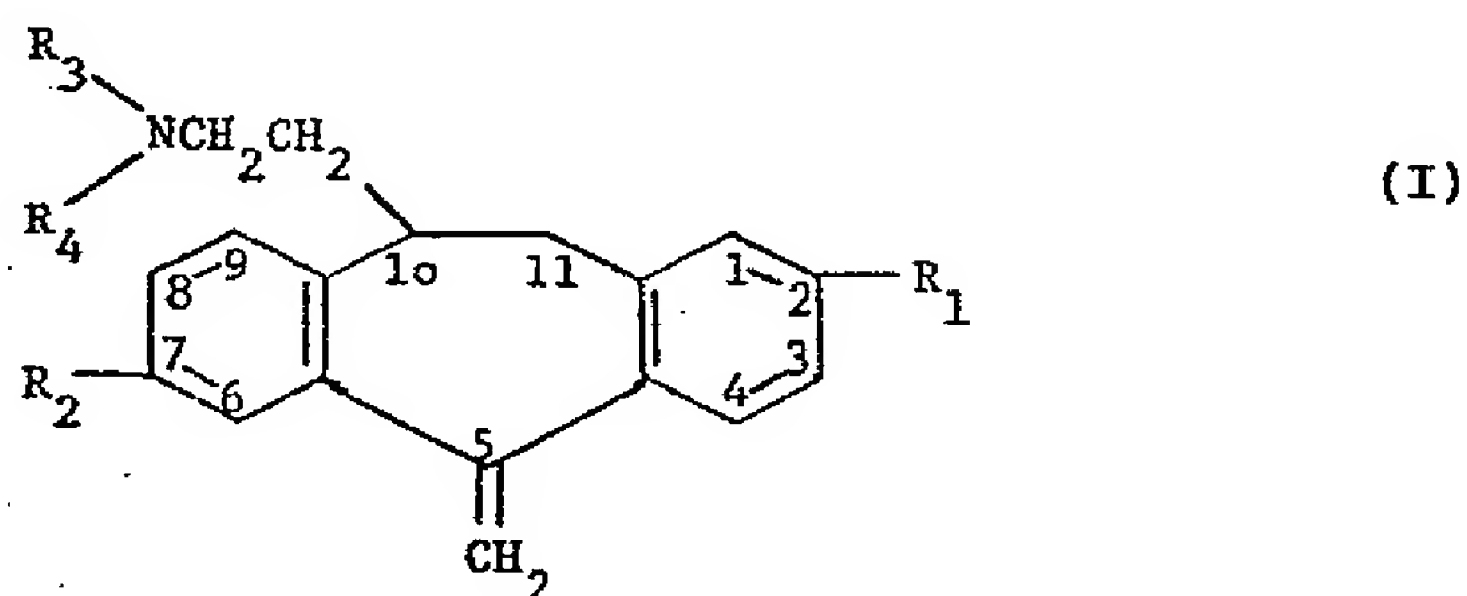


35 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données et A représente un atome de chlore, le groupe hydroxy ou un groupe alcoxy à chaîne droite contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et, le cas échéant, on transforme les composés de formule VI ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des

acides minéraux ou organiques.

11.- L'application en thérapeutique des dérivés du dibenzo[a,d]cycloheptène spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 4, à titre de principes actifs de médicaments.

12.- Un médicament utilisable notamment comme anti-dépresseur, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé du dibenzo[a,d]cycloheptène répondant à la formule I



dans laquelle soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe méthyle et dans ce cas R_1 représente un atome d'hydrogène ou de fluor et R_2 représente un atome de fluor, soit R_3 et R_4 représentent chacun le groupe éthyle et dans ce cas R_1 et R_2 signifient chacun l'hydrogène, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

13.- Un médicament utilisable notamment comme anti-dépresseur, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-7-fluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

14.- Un médicament utilisable notamment comme anti-dépresseur, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le 10-(2-diméthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-2,7-difluoro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

15.- Un médicament utilisable notamment comme anti-dépresseur, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le 10-(2-diéthylaminoéthyl)-10,11-dihydro-5-méthylène-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène, à l'état de base libre ou sous
5 forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

16.- Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 12 à 15, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue
10 pharmaceutique.